

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
CAMPUS DI CESENA  
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA  
DELL'ENERGIA ELETTRICA E DELL'INFORMAZIONE  
“GUGLIELMO MARCONI”

CORSO DI LAUREA IN  
INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO  
Analisi di dispositivi indossabili di nuova generazione  
a sostegno di pazienti con epilessia

Elaborato in  
Laboratorio di strumentazione biomedica

Relatore  
Prof. Lannocca Maurizio

Presentato da  
Al Hazwani Ibrahim

Correlatori  
Dott.sa Mangia Anna Lisa

Anno Accademico 2018/2019

Insieme a Milano.

Ma a Cesena si è vicini al mare, o sbaglio?

Quindi facciamo che la prossima volta  
vengo io e costruiamo un castello di sabbia.

# Indice dei contenuti

## Introduzione

## CAPITOLO 1: L'epilessia

1.1 Sistema nervoso centrale e anatomia del cervello	1
1.1.1 Attivazione neuronale e campi elettrici	2
1.2 Definizione di epilessia	4
1.3 Classificazione delle crisi epilettiche	4
1.4 Meccanismi di sviluppo di una crisi epilettica focale	6
1.5 Classificazione delle crisi epilettiche parziali all'interno dell'emisfero cerebrale	9

## CAPITOLO 2: Metodiche d'indagine

2.1 Elettroencefalogramma (EEG)	12
2.1.1 Segnali EEG	12
2.1.2 Ritmi e oscillazioni di un generico segnale EEG	14
2.1.3 Caratteristiche di un segnale epilettico	16
2.2 Elettroencefalogramma a lungo termine	17
2.3 Tomografia a emissione di positroni (PET)	18
2.3.1 Principio di funzionamento	19
2.3.2 Limiti della tomografia a emissioni di elettroni	20
2.4 Risonanza magnetica funzionale (fMRI)	20
2.4.1 Principio di funzionamento	20
2.4.2 Ruolo della fMRI nell'epilessia	24

## CAPITOLO 3: Dispositivi a sostegno

3.1 Introduzione	26
3.2 Analisi dei principali sensori per rilevamento delle crisi	27
3.2.1 Elettroencefalogramma (EEG)	27
3.2.1.1 Emotiv EPOC®	28
3.2.2 Elettromiografia di superficie (sEMG)	30
3.2.2.1 The SPEAC System®	30
3.2.3 Attività elettrodermale (EDA)	31
3.2.3.1 Empatica Embrace	32
3.2.4 Elettrocardiogramma (EGC)	35

3.2.4.1 PulseGuardTM	35
3.2.5 Accelerometro (ACM)	36
3.2.5.1 Epi Care	37
Conclusioni	
Bibliografia	
Ringraziamenti	

# Introduzione

L'epilessia è un disturbo neurologico cronico che colpisce quasi l'1% della popolazione mondiale. Tra i pazienti, circa il 20-30% è affetto da epilessia refrattaria (epilessia del lobo temporale) e ha una o più convulsioni al mese.

I dispositivi di rilevamento delle crisi convulsive consentono una valutazione obiettiva della frequenza con cui una crisi si presenta, permettendo lo sviluppo di uno specifico trattamento su misura per il singolo paziente.

Una rapida rilevazione della crisi in corso e uno specifico trattamento potrebbero potenzialmente ridurre la morbidità e la mortalità nei pazienti. Tuttavia nessun dispositivo attualmente in commercio può rilevare tutti i tipi di crisi. Pertanto, la scelta di un dispositivo di rilevamento deve prendere in considerazione le semiologia delle crisi specifiche del paziente.

Dopo aver fornito una breve panoramica sulla malattia, il presente elaborato ha lo scopo di illustrare quali sono le principali tecniche diagnostiche e i principali dispositivi indossabili disponibili sul mercato usati per rilevare una specifica tipologia di crisi epilettica.

# CAPITOLO 1: L'epilessia

## 1.1 Sistema nervoso centrale e anatomia del cervello

Il sistema nervoso è costituito da un complesso di organi e ha la funzione di interfacciare tutte le parti dell'organismo con l'ambiente esterno.

Per l'essere umano, il sistema nervoso è suddivisibile anatomicamente in sistema nervoso centrale (SNC) e sistema nervoso periferico (SNP). Il primo comprende le strutture interne alla scatola cranica e il midollo spinale mentre il secondo è rappresentato da tutte le strutture nervose periferiche quali i gangli, le fibre nervose dei nervi e i recettori sensoriali.

Il sistema nervoso centrale, in particolare, viene suddiviso in due componenti principali: l'encefalo e il midollo spinale. L'encefalo è possibile suddividerlo in:

1. Telencefalo;
2. Diencefalo;
3. Mesencefalo;
4. Cervelletto;
5. Ponte;
6. Bulbo.

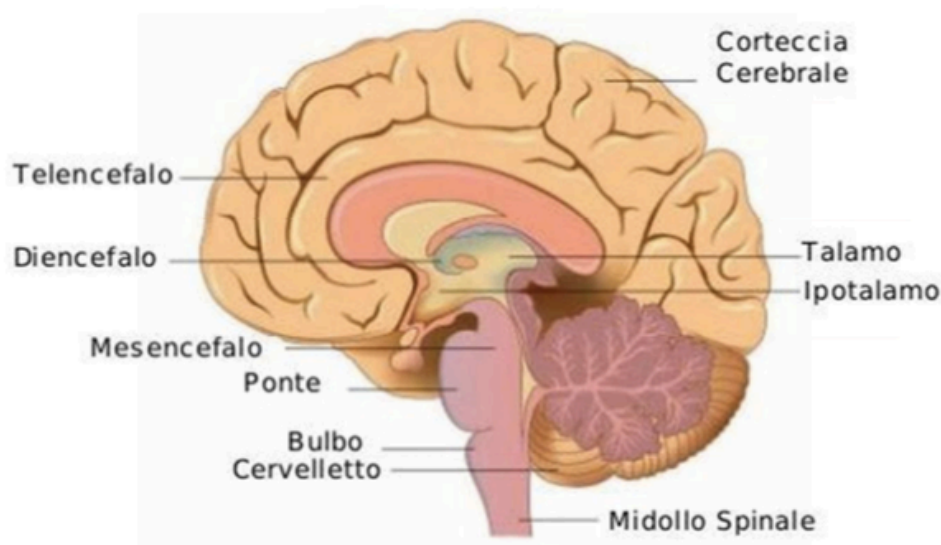


Figura 1 - Anatomia dell'encefalo

Il cervello è composto da due grandi masse bilaterali chiamate emisferi cerebrali.

I due emisferi sono collegati da fasci di fibre nervose.

L'emisfero cerebrale è anch'esso, convenzionalmente, suddiviso in 4 lobi ognuno dei quali descrittore essenziale delle funzioni cognitive. Essi sono denominati in base alle ossa craniche da cui sono sovrastati in:

- A) lobo frontale;
- B) lobo parietale;
- C) lobo occipitale;
- D) lobo temporale.

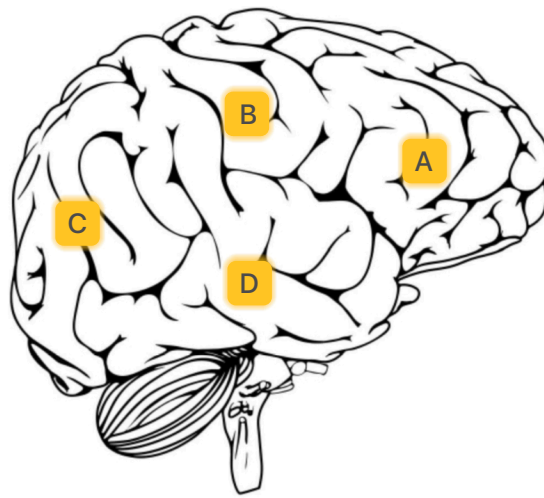


Figura 2 - Anatomia del cervello e suddivisione dell'emisfero cerebrale

La maggior parte delle epilessie focali trovano origine in un singolo emisfero in specifici lobi cerebrali.

### 1.1.1 Attivazione neuronale e campi elettrici

Il cervello è composto da centinaia di migliaia di cellule interconnesse fra loro chiamate neuroni.

Un neurone è costituito da quattro componenti:

- il corpo cellulare chiamato anche soma o pirenoforo;
- i dendriti;
- il cono di emergenza;
- l'assone.

I dendriti presentano delle ramificazioni le quali fungono da strutture di ricezione dei segnali in arrivo da altre cellule che comunicano in zone specializzate dette sinapsi.

La trasmissione sinaptica è comandata dal rilascio di neurotrasmettitori (dopamina, epinefrina) che causano un cambiamento di tensione nella membrana cellulare. In altre parole ogni attività sinaptica genera un campo elettrico che prende il nome di potenziale postsinaptico, la cui durata varia da decine a centinaia di millisecondi.

Il potenziale postsinaptico di un singolo neurone è troppo basso per essere rilevato, tuttavia se il potenziale raggiunge un piccolo gruppo di neuroni (circa 100 o più) il potenziale totale aumenta, benché esso non venga, comunque rilevato. Quando però più gruppi di neuroni si attivano contemporaneamente nella stessa zona, il loro potenziale risulta rilevabile.

Tra tutte le tipologie esistenti, solo i neuroni piramidali (nome dovuto alla forma del corpo cellulare), hanno potenziali elettrici in grado di attraversare la pelle, le ossa e il cuoio capelluto.

Le cellule piramidali si trovano in tutte le aree corticali (occipitale, parietale, frontale) dove sono sempre orientate in modo perpendicolare alla superficie corticale: in questo modo i dendriti si trovano diretti verso la superficie<sup>[1]</sup>.

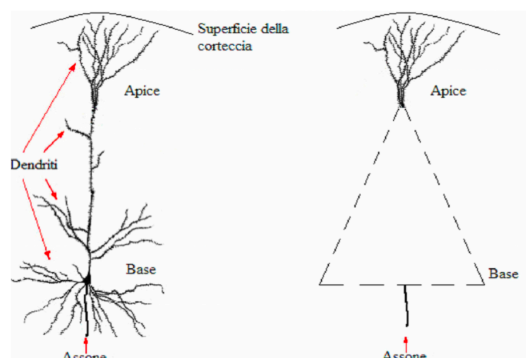


Figura 3 - Struttura delle cellule piramidale

Questa singolare disposizione genera un campo elettrico orientato stabile. Viceversa, cellule che si trovano in profondità produrranno campi elettrici che si diffonderanno in diverse direzioni con la possibilità di annullarsi invece di proiettarsi



in modo stabile verso la superficie del cuoio capelluto. Come vedremo nel seguito i segnali elettroencefalografici derivano dall'attività elettrica assonale e dendritica.

## 1.2 Definizione di epilessia

Una prima definizione concettuale di epilessia e di crisi epilettica fu formulata dalla Task Force della International League Against Epilepsy (ILAE) nel 2005:

“Una crisi epilettica consiste nell'occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti a un'attività neuronale anomala, eccessiva o sincronizzata a livello cerebrale.

L'epilessia è un disturbo cerebrale caratterizzato da una predisposizione a sviluppare attacchi epilettici con conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali. La definizione di epilessia richiede la comparsa di almeno una crisi epilettica.”<sup>[2]</sup>

Questa tipologia di definizioni possono essere modificate per scopi specifici: per questo motivo la ILAE nel 2013 incaricò una Task Force per formulare una definizione clinica operativa (o pratica) di epilessia:

“L'epilessia è una malattia cerebrale definibile clinicamente tramite una delle seguenti condizioni:

- A) Due crisi epilettiche non provocate (o riflesse) separate almeno da 24 ore.
- B) Una crisi epilettica non provocata e una probabilità di ulteriore crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate nei successivi 10 anni.
- C) Diagnosi di una sindrome epilettica.”<sup>[2]</sup>

Rispetto alla definizione concettuale, l'epilessia definita operativamente non può più essere considerata risolta anche se i soggetti, raggiunta l'età adulta, hanno quasi dimenticato i precedenti episodi epilettici avvenuti durante l'infanzia.

## 1.3 Classificazione delle crisi epilettiche

Una apposita commissione della ILAE nel 1981, basandosi sulle manifestazioni cliniche e l'utilizzo delle caratteristiche dei tracciati EEG hanno classificato<sup>[3]</sup>, in maniera clinica le crisi epilettiche in:

### 1) Generalizzate

La sintomatologia clinica ed EEG mostrano un coinvolgimento fin dall'esordio di ambedue gli emisferi cerebrali. Questa tipologia di crisi si dividono a loro volta in:

- Crisi di assenza tipiche/atipiche;
- Crisi miocloniche;
- Crisi tonico-miocloniche;
- Crisi cloniche/toniche;
- Crisi atoniche.

Le crisi più diffuse, di questa tipologia, sono le crisi di tipo clonico-tonico (conosciute anche come convulsioni) e le crisi di assenza.

Le prime sono le crisi più conosciute e generalmente sono composte principalmente da tre fasi: tonica, clinica e post-critica. L'inizio della crisi, o fase tonica, è annunciata con una contrazione della muscolatura respiratoria con successiva perdita di coscienza, deviazione degli occhi verso l'alto e caduta del soggetto se al momento della crisi questo si trovi in posizione eretta. In questa fase si possono verificare il morso laterale della lingua, apnea con cianosi del volto e disturbi vegetativi. La successiva fase, quella clinica, dalla durata di circa 30 secondi, genera delle scosse bilaterali e sincrone che si riducono progressivamente di frequenza a terminare. La crisi finisce con la fase post-critica che può durare da un paio di minuti fino ad alcune decine, durante la quale il soggetto risulta ancora incosciente e ipotonico e presenta un respiro rumoroso che ritorna alla normalità alla fine di questa fase. A seguito della crisi, generalmente, vi è un sonno prolungato e il soggetto presenta dolori muscolari diffusi dovuti alla rottura di varie fibre muscolari, cefalea e profonda stanchezza.

La crisi clonica-tonica risulta essere un evento traumatizzante per via delle cadute e per l'impegno cardiovascolare, respiratorio e muscolare.

La seconda tipologia più diffusa di crisi, quella di assenza, è di breve durata (dai 5 ai 40 secondi) e si manifesta solitamente in età infantile/adolescenziale; è caratterizzata da un improvviso arresto motorio con uno stato di coscienza inalterato. Durante la crisi, il soggetto è caratterizzato da contrazioni ritmiche della muscolatura

mimica, quali sguardo fisso e la non abilità di rispondere agli stimoli esterni. Alla fine della crisi il soggetto non presenta ricordi dell'accaduto.

## 2) Focali

Originariamente dette parziali sono una tipologia di crisi che mostrano una semiologia iniziale indicante l'attività di un'area limitata di un emisfero cerebrale, detta zona epilettogena o focolaio epilettico. Queste crisi vengono classificate in due sottogruppi:

### A) Semplici, se non presentano disturbo di coscienza

- motorie
- somato-sensitive
- visive
- uditive
- vertiginose
- olfattive
- vegetative
- cognitive
- affettive

### B) Complesse, se presentano disturbo di coscienza

- iniziale
- dopo una fase focale lucida

## 1.4 Meccanismi di sviluppo di una crisi epilettica focale

Considerando una crisi epilettica focale è possibile definire quali sono le fasi di sviluppo:

- 1) Periodo interictale: periodo di tempo che anticipa la crisi;
- 2) Ipersincronica: termine che indica l'attività sincronizzata di aggregati neuronali;
- 3) Diffusione dell'accesso epilettico: propagazione della scarica dalla sede d'insorgenza della scarica;

- 4) Generazione secondaria: scariche che partono localmente per poi diffondersi all'interno del cervello;
- 5) Periodo postictale: periodo di tempo prima del ritorno alla normalità da parte del soggetto una volta terminata la crisi.

È possibile definire periodo ictale il lasso di tempo che comprende i punti dal 2 al 4 come il periodo vero della crisi.

Un focolaio epilettico è composto da una serie di neuroni caratterizzati da una risposta elettrica sincronizzata, che prende il nome di onda di depolarizzazione parossistica (ODP).

L'ODP è composta da una improvvisa depolarizzazione caratterizzata da una grande ampiezza (dai 20 ai 40 mV) e da una durata che varia dai 50 ai 200 ms; in corrispondenza del picco vi è un treno di potenziali d'azione multipli e ripetitivi ad alta frequenza, chiamati burst a seguito dei quali vi è una iperpolarizzazione postuma<sup>[4]</sup>.

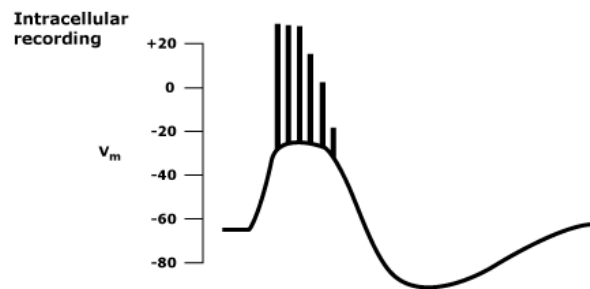


Figura 4 - Onda di depolarizzazione parossistica (OPD)

Si parla di situazioni epilettiformi quando la scarica di burst coinvolge non una singola cellula ma un aggregato neuronale.

Sia la depolarizzazione parossistica che l'iperpolarizzazione dipendono dalle proprietà di membrana delle cellule neuronali - quali canali sodio, potassio e calcio voltaggio dipendenti - e dalle afferenze sinaptiche che provengono dai neurotrasmettitori con azione inibitoria (GABA) ed eccitatoria (glutammato)<sup>[5]</sup>.

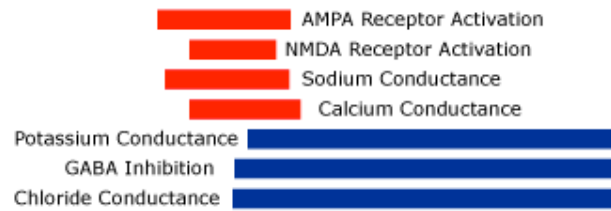


Figura 5 - Proprietà di membrana e afferenze sinaptiche

Una crisi epilettica è quindi causata da uno sbilanciamento di fenomeni neuronali eccitatori e inibitori che comportano alla scariche ipersincrone spontanee.

La crisi epilettogena ha due possibili metodi di propagazione:

A - tramite la scarica di una crisi generalizzata che si propaga a tutto l'encefalo a partire dalla zona cerebrale centrale

B - tramite la scarica di una crisi epilettica focale che si origina in una zona della corteccia e si propaga nelle aree circostanti.

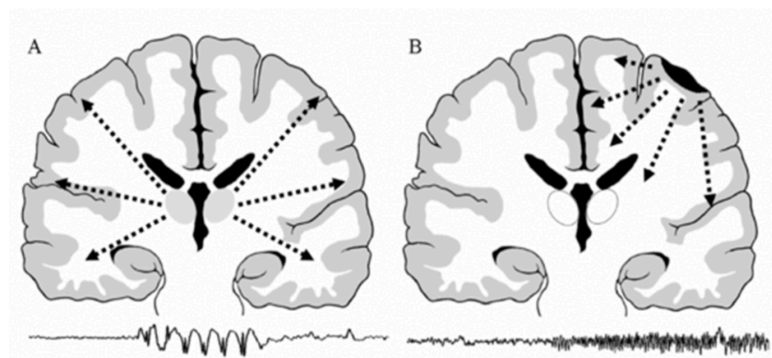


Figura 6 - Tipologie di propagazione con sottostante tracciato EEG

## 1.5 Classificazione delle crisi epilettiche parziali all'interno dell'emisfero cerebrale

In base all'area di origine, all'interno dell'emisfero cerebrale, della crisi epilettica, è possibile distinguere varie tipologie di epilessia:

### 1. Epilessia del lobo temporale (TLE)

Questa è la tipologia di epilessia più diffusa (circa il 55% del totale dei casi). Essa è causata da eventuali anomalie nello sviluppo corticale, mancanza di ossigeno e lesioni.

La lesione più comune è la sclerosi ippocampale, ovvero un'alterazione del volume dell'ippocampo. Queste lesioni generalmente sono allocate nelle zone profonde del lobo temporale, in particolare nell'amigdala e nell'ippocampo.

L'epilessia del lobo temporale può essere suddivisa, in base alla sede d'insorgenza, dividerla in epilessia temporale mediale e neocorticale laterale.

Questa tipologia di crisi è molto spesso preceduta da aure che possono rapidamente evolvere in crisi secondariamente generalizzate.

### 2. Epilessia del lobo frontale

Rappresenta il 10-20% delle epilessie parziali farmaco-resistenti.

Lo studio delle crisi a livello del lobo frontale è molto variabile e dipende dall'area corticale che interessa la scarica. Le scariche sono brevi con durata inferiore al minuto ma con una frequenza elevata; possono infatti verificarsi più volte nell'arco di una giornata o di una settimana.

Durante la crisi viene preservata la coscienza, esse si verificano soprattutto durante il sonno e non sono correlate da sensazioni particolari che possono far presagire la crisi. Se il focolaio della crisi è individuato nella corteccia supplementare motoria - l'area in cui sono presenti funzioni di tipo sensoriale e motorie - possono verificarsi sensazioni quali leggerezza, vertigine e pressione sul capo e tronco. Se, invece, la crisi ha origine nella porzione laterale sinistra - dove sono presenti funzioni legate al linguaggio - possono manifestarsi vocalizzazioni elemen-

tari o l'arresto del linguaggio. Se la crisi si origina nella regione fronto-basale si può avere la comparsa di sensazioni gustative e olfattive. Infine, se la crisi ha origine nella corteccia anteriore, si possono avere alterazioni del pensiero o della coscienza come ad esempio la depersonalizzazione, cioè la visione distorta del mondo.

Nel lobo frontale vengono riconosciute quattro tipologie di crisi<sup>[6]</sup>:

- Crisi focali cloniche con origine nella corteccia motoria primaria;
- Crisi focali complesse;
- Crisi toniche asimmetriche con origine nell'area supplementare motoria;
- Assenze del lobo frontale.

### 3. Epilessia del lobo occipitale

Le crisi che si sviluppano in questo lobo comprendono manifestazioni di tipo visivo, quali allucinazioni e illusioni (quali la modificazione in grandezza, inclinazione e distanza di oggetti o modificazione della forma degli oggetti), dalla durata massima di un paio di minuti. Ciò è legato al fatto che nel lobo occipitale troviamo le aree primarie e secondarie visive, oltre che ad un' area adibita alla funzione associativa, alla decifrazione del linguaggio e una all'orientamento spaziale. Questa tipologia di crisi può essere anticipata da versioni cliniche oculari e della testa. Anche in questa tipologia di crisi, la coscienza viene preservata ma viene compromessa la giunzione tempo-parietale-occipitale.

### 4. Epilessia del lobo parietale

Costituiscono il 6% delle crisi focali. Questa tipologia di crisi è caratterizzata da una crisi parziale semplice che può progredire in crisi secondarie generalizzate. Fra le possibili cause di innesco delle crisi vi sono cause di tipo tumorale e post-traumatico oltre a malformazioni riguardanti lo sviluppo corticale. L'area soggetta a maggior insorgenza è la corteccia somatosensoriale che giace nel giro post-centrale. Le crisi che si generano in questa zona sono caratterizzate da sensazioni di formicolio, sonnolenza, sensazioni termiche e alcune volte sensazioni di tipo doloroso. Il lobo parietale inferiore può dare origine a crisi caratterizzate da sintomatologia vertiginosa e disorientamento di tipo spaziale.

## CAPITOLO 2: Metodiche d'indagine

Tramite tecniche di imaging è possibile definire una zona epilettogena. Nel processo di epilettogenesi, la zona in questione è organizzata in una rete detta rete epilettogena.

La rete epilettogena descrive una rete distribuita putativa delle strutture cerebrali che contribuisce ad una ipereccitabilità e ad una ipersincronia nel cervello epilettico<sup>[7]</sup>.

La rete può includere 5 aree diverse:

1. La zona irritativa (IZ), area corticale capace di generare anomalie intercritiche;
2. La zona di sequestro d'esordio (SOZ), area corticale dalla quale le crisi hanno origine;
3. La lesione epilettogena, area strutturalmente alterata che causa l'epilessia;
4. La zona del deficit funzionale, area delle disfunzioni intercritiche;
5. La zona sintomatogena, area corticale che produce i sintomi critici iniziali.

A seconda della zona che si vuole indagare esistono diverse metodologie di indagine.

Per rilevare ed identificare una zona irritativa si utilizzano metodi di monitoraggio dell'attività cerebrale quali elettroencefalogramma (EEG) superficiale o invasivo, oppure tecniche di imaging diagnostico quali la magnetoencefalografia (MEG) o la risonanza magnetica funzionale (fMRI).

Se invece si vuole identificare la zona di sequestro esordio si utilizzano l'analisi EEG di superficie o estratto mediante elettrodi intracorticali, come anche la tomografia ad emissione di singolo fotone (SPECT).

La zona del deficit funzionale viene localizzata, tramite tomografia ad emissione di positroni (PET), in modo da poter identificare o localizzare la zona di sequestro d'insorgenza.

Infine, per identificare la zona sintomatogena si può effettuare un'accurata analisi tramite video-EEG prima e dopo lo stato ictale; questa zona può fornire informazioni riguardo la lateralità della zona epilettogena.



Si possono quindi utilizzare diversi strumenti, quali EEG, MEG, fMRI e PET per effettuare analisi di imaging.

Di seguito verranno analizzate le principali caratteristiche di alcune di queste tecniche diagnostiche.

## 2.1 Elettroencefalogramma (EEG)

L'elettroencefalogramma o EEG è una tecnica di diagnosi che consiste nel registrare tutte le attività elettriche generate dal cervello tramite l'utilizzo di elettrodi posizionati sullo scalpo.<sup>[8]</sup>

Misurare l'attività elettrica dei neuroni è utile per capire come diversi neuroni all'interno della rete neurale comunicano attraverso impulsi elettrici.

Vi sono numerosi motivi perché l'EEG è considerata la migliore metodologia per studiare tutti i fenomeni neurocognitivi per diverse motivazioni, tra le quali:

- L'EEG ha un'alta risoluzione temporale e per questo riesce a catturare i processi cognitivi nell'esatto istante in cui avviene il processo;
- L'EEG misura direttamente l'attività neurale;
- L'EEG è poco costoso, leggero e trasportabile;
- L'EEG registra processi cognitivi in assenza di risposta comportamentale.

Per questi motivi l'EEG viene utilizzato per accertare la prima diagnosi di epilessia.

Tramite la registrazione EEG è possibile sia diagnosticare una crisi epilettica, sia valutare l'efficacia o no di determinati farmaci o eventuali progressi o regressi della malattia.

### 2.1.1 Segnali EEG

Ogni potenziale registrabile dalla superficie rappresenta la misura di una differenza di potenziale netta tra l'elettrodo di riferimento e quello di misura<sup>[9]</sup>. Il potenziale è originato da un impulso d'ingresso all'albero dendritico apicale che causa una depolarizzazione delle membrane generando una corrente elettrica che scorre attraverso il citoplasma dei dendriti e del corpo cellulare della cellula piramidale. Il circuito elettrico attraverso il liquido extracellulare risulta chiuso, in particolare

quest'ultimo si comporta come una sorgente con polo positivo mentre la parte apicale dell'albero dendritico si comporta come polo negativo.

Un potenziale postsinaptico dentritico ha un'influenza che dipende dal suo segno inibitorio (-) o eccitatorio (+) e dalla sua posizione rispetto al sito di misura. L'effetto si può quindi interpretare considerando la posizione del dipolo rispetto alla corteccia.

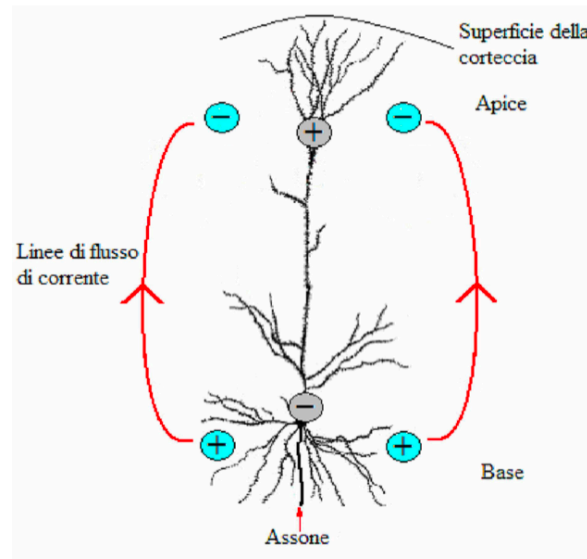


Figura 7 - Genesi di un dipolo oscillante con il segno del potenziale post-sinaptico

Per registrare un'attività elettrica generata dal cervello basta applicare dei sensori - chiamati elettrodi - sulla superficie del cuoio capelluto. Al contrario di altre tecniche di analisi, come la reazione galvanica che richiede un solo sensore, l'EEG viene eseguito utilizzando un array di elettrodi il cui numero varia da 10 a 500. Per una più veloce applicazione e accuratezza, gli elettrodi sono montati su protezioni elastiche, reti o griglie rigide, assicurando in questo modo che i dati raccolti provengano dalla stessa posizione nel caso in cui si necessiti di molteplici sessioni.

Essendo il segnale elettrico generato molto piccolo, questo viene inizialmente digitalizzato per poi essere amplificato. Una volta amplificato, il dato registrato può essere visualizzato su display o stampato.

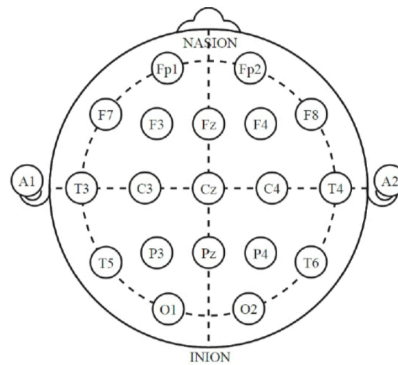


Figura 8 - Posizionamento elettrodi su superficie del cuoio capelluto

### 2.1.2 Ritmi e oscillazioni di un generico segnale EEG

I neuroni presenti all'interno del cervello umano hanno schemi di fuoco molto complessi. Le oscillazioni neurali che possono essere misurate con l'EEG possono essere visibili anche in dati non ancora elaborati completamente. Il segnale in questione è, tuttavia, composto da diversi segnali a frequenze sottostanti, che sono in grado di riflettere determinati stati cognitivi, affettivi o attenzionali. Poiché queste frequenze variano leggermente in base ai singoli fattori, alle proprietà di frequenza o agli stati interni è possibile classificarle in base a specifici intervalli di frequenza o bande in:

- Onde Delta: sono caratterizzate da una frequenza compresa fra gli 1 e i 4 Hertz (Hz), caratterizzano gli stadi di sonno profondo;
- Onde Theta: sono caratterizzate da una frequenza compresa fra gli 4 e i 7.9 Hz, caratteristiche di un soggetto addormentato;
- Onde Alfa: sono caratterizzate da una frequenza compresa fra gli 8 e i 13.9 Hz, sono tipiche della veglia ad occhi chiusi;
- Onde Beta, sono caratterizzate da una frequenza compresa fra i 14 e i 30 Hz, sono tipiche di un soggetto cosciente;
- Onde Gamma: sono caratterizzate da una frequenza compresa fra i 30 e 42 Hz, sono tipiche di particolari stati di tensione.

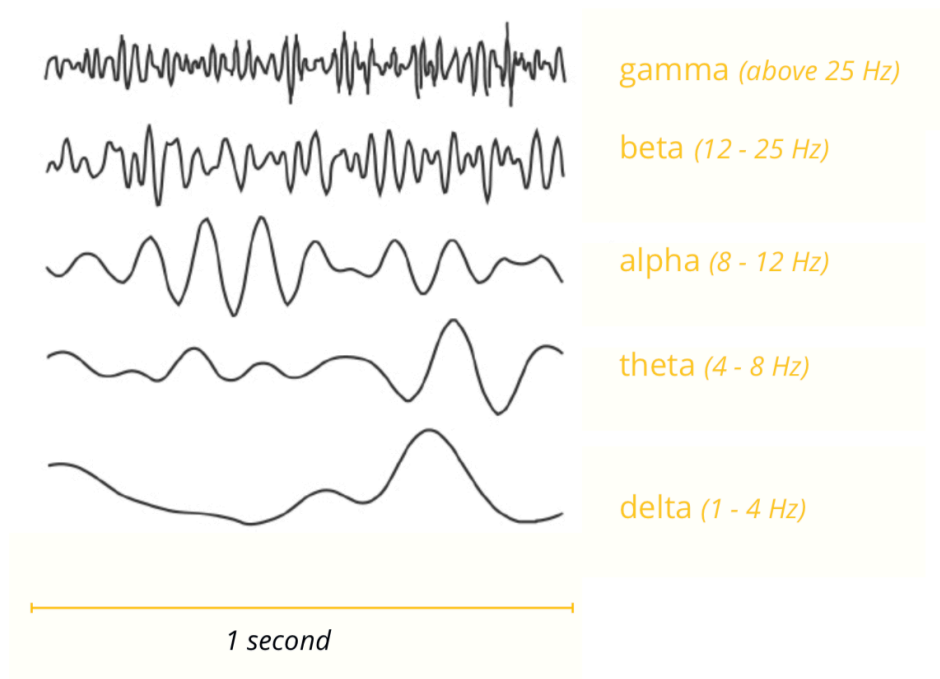


Figura 9 - Andamento onde EEG

È possibile effettuare un'ulteriore suddivisione delle diverse onde in base alla loro morfologia: ciascun elemento infatti ha una particolare morfologia. Si possono distinguere:

- Onde sinusali, hanno una forma tipica sinusoidale
- Onde aguzze o onde puntate, hanno una durata compresa fra gli 80 e i 200 millisecondi;
- Onde punte, onde caratterizzate dalla forma a punta e con una durata inferiore a 80 millisecondi. Possono essere positive o negative a seconda se estrinsecano al di sotto/al di sopra della linea isoelettrica;
- Onde difasiche, onde caratterizzate dall'estrinsicazione nei due sensi;
- Onde trifasiche: onde caratterizzate da tre deflessioni che compaiono al di sopra e al di sotto della linea base.

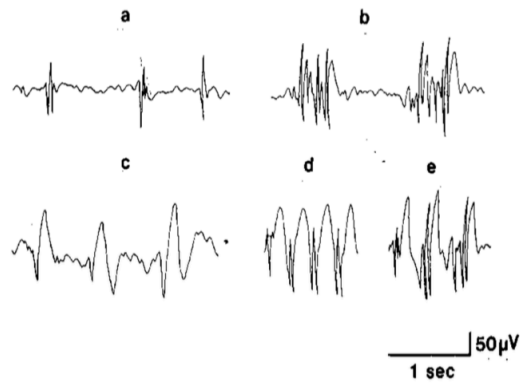


Figura 10 - Andamento dei grafoelementi epilettici

### 2.1.3 Caratteristiche di un segnale epilettico

Il segnale EEG, in pazienti affetti da epilessia, presenta una morfologia e una frequenza molto diversa rispetto a un normale segnale EEG. In particolare l'onda EEG di un soggetto affetto da epilessia è concentrata in un preciso intervallo di frequenza (tipicamente tra i 2 e i 6 Hz) e presenta una prima onda acuta seguita da un'onda lenta.

Nel tracciato EEG è possibile distinguere tre tipologie di onde:

Onda punta: caratterizzata da una durata inferiore ai 70 millisecondi;

Onda puntata: caratterizzata da una durata compresa tra i 70 e i 200 millisecondi;

Onda cuspidale: caratterizzata da una durata superiore ai 200 millisecondi, detta anche onda lenta.

La comparsa sul tracciato EEG di onde negative ad intermittenza indicano il primo evento elettrico anomalo.

Si possono definire punte interictali le onde che presentano un elevato voltaggio. Esse si possono registrare grazie ad elettrodi di superficie posizionati vicino al focolaio d'insorgenza, nel quale si osserva una depolarizzazione a rapida insorgenza.

Nei casi in cui una prima analisi EEG non sia sufficiente ad effettuare una diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e non, si deve effettuare un EEG a lungo termine.

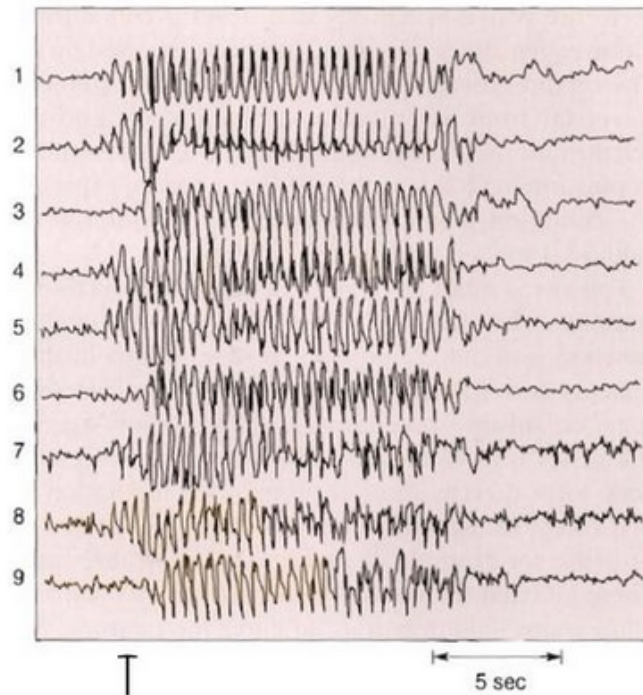


Figura 11 - Tracciato EEG durante una crisi d'assenza

## 2.2 Elettroencefalogramma a lungo termine

Questa tipologia di analisi consiste in una registrazione dell'attività elettrica corticale di durata superiore al EEG standard, la cui durata massima è di 24 ore.

L'EEG a lungo termine viene indicato per:

- Effettuare una classificazione sindromica dell'epilessia;
- Valutare anomalie interictali se si ha il sospetto di epilessia
- Effettuare una valutazione terapeutica
- Effettuare una vista di valutazione pre-chirurgica dell'epilessia

Esistono tre diverse tipologie di EEG a lungo termine:

- 1) EEG a seguito di privazione del sonno (SDE)
- 2) Video EEG a lungo termine (LTVR)
- 3) EEG ambulatoriale (AMB-EEG) questa tipologia viene anche chiamata Holter EEG

In particolari circostanze le tre tipologie di registrazione possono essere combinate.

L'SDE e LTVER, oltre al segnale EEG offrono la possibilità di registrare un video del paziente al fine di ottenere una migliore documentazione della manifestazione della crisi.

Seppur tutte e tre le tipologie di EEG siano valide, vi sono delle preferenze di utilizzo a seconda dello scopo.

L'SDE è indicato quando:

- Si vuole stabilire una diagnosi sindromica o convalidare un adeguato trattamento antiepilettico;
- Si vuole valutare il potenziale rischio di ricorrenza degli attacchi epilettici in un paziente;
- Si vogliono offrire prove indirette di un potenziale di origine epilettica.

L'LTVER è indicato quando:

- Si vuole stabilire una diagnosi positiva sulla natura di eventi clinici;
- Si vuole esplorare la possibilità di un trattamento chirurgico.

L'AMB-EEG è indicato quando:

- Si ha la necessità di mostrare prove indirette di un potenziale di origine epilettica;
- Si deve valutare l'efficacia terapeutica in base agli indicatori neurofisiologici.

## 2.3 Tomografia a emissione di positroni (PET)

La PET è una tecnica diagnostica di medicina nucleare utilizzata per produrre immagini funzionali che consentono di descrivere il funzionamento dei sistemi biologici tramite la somministrazione di una piccola quantità di farmaco radioattivo.

La tecnica PET trova campo per la valutazione dei pazienti che soffrono di crisi epilettica parziale.

Nei pazienti con crisi epilettica focale farmaco resistente, l'esame PET effettuato in fase interinale, mostra una regione ipometabolica che corrisponde al focolaio epilettico.

In fase ictale, il radiofarmaco presenta un incremento con successivo decremento durante lo sviluppo della crisi nelle aree epilettogene <sup>[10]</sup>.

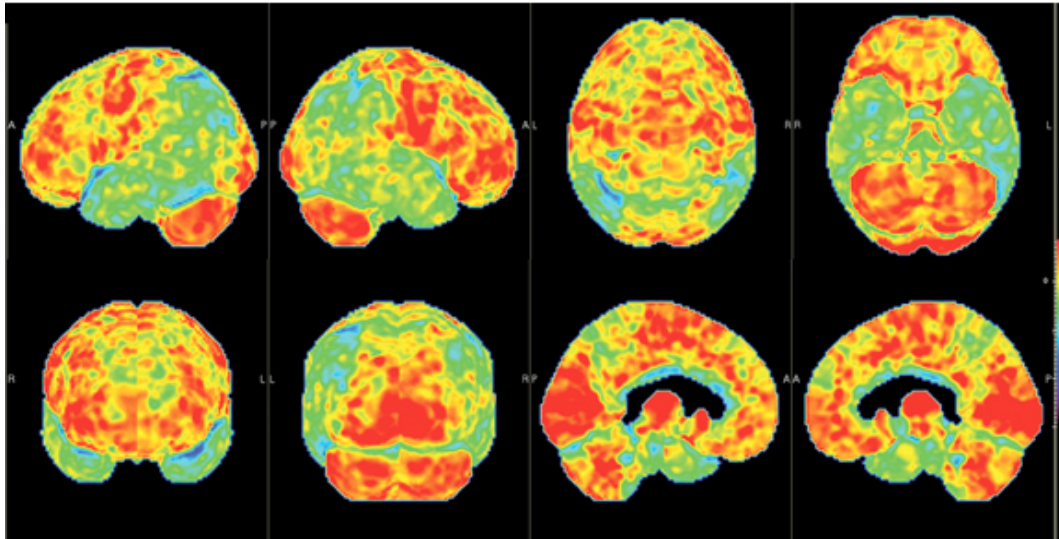


Figura 12 - Esempio acquisizione immagine tramite PET

### 2.3.1 Principio di funzionamento

La tomografia a emissione di positroni utilizza la capacità di alcuni tessuti e organi di trattenere una certa quantità di radionuclidi. Questi vengono infatti usati come traccianti perché tendono a concentrarsi in alcune zone, che in questo modo esse risultano facilmente riconoscibili nelle immagini che si ottengono a seguito della diagnosi.

È possibile descrivere il principio di funzionamento in tre passi:

1. Un componente biologico, come il glucosio, viene marcato utilizzando un tracciante radioattivo come il Fluoro-18: in questo modo si ottiene, il radiofarmaco più diffuso in ambito PET, il Fluorodeossiglucosio ( $^{18}\text{F}$ -FDG).
2. Uno scanner topografico, simile a quello che si potrebbe trovare in una analisi topografica o in una risonanza magnetica, registra i segnali generati dallo scontro di un positrone - emesso da nuclei instabili e caratterizzato da un rapporto basso fra neutroni e protoni - e un elettrone di un atomo vicino che prende il nome di annichilazione. Durante questo processo le masse delle due particelle scompaiono e vengono generate due radiazioni gamma entrambe di 511 keV. A seconda della loro concentrazione in un determinato organo o tessuto il segnale risulterà più o meno intenso.



3. Un computer elabora i segnali ricevuti in modo da costruire un'immagine che conterrà le informazioni funzionali degli organi sensibili alla sostanza biologica marcata iniettata.

### 2.3.2 Limiti della tomografia a emissioni di elettroni

La risoluzione della  $^{18}\text{F}$ -FDG PET rimane limitata poiché l'analisi è strettamente connessa al tempo d'iniezione del tracciante. Inoltre, vi sono diversi fattori da considerare quale l'effetto della dimensione del singolo elemento del rilevatore (circa 2-3 mm), il range dei positroni (circa 1-3 mm) e l'effetto di non co-linearità dei fotoni che dipende dal diametro dell'anello di rilevatori.

## 2.4 Risonanza magnetica funzionale (fMRI)

La risonanza magnetica funzionale è uno strumento d'indagine non invasivo usato in campo neurologico. Questa metodologia permette di localizzare l'attività cerebrale tramite l'acquisizione di immagini sia di tipo anatomico che di tipo funzionale sfruttando le variazioni emodinamiche o metaboliche prodotte dall'attività neuronale. Tra i principali vantaggi della tecnica in questione si hanno una buona accuratezza temporale e una risoluzione spaziale millimetrica<sup>[11]</sup>.

### 2.4.1 Principio di funzionamento

La risonanza magnetica nucleare basa il suo principio di funzionamento sulla capacità di alcuni atomi di assorbire energia quando risultano immersi in un campo magnetico uniforme. In particolare, si va a valutare la risposta del nucleo atomico conseguente alla sollecitazione di un campo magnetico esterno a radiofrequenza. Benché diversi tipi di nuclei possano essere utilizzati per la formazione di immagini MRI, generalmente si utilizza l'atomo di idrogeno  $^1\text{H}$ , poiché risulta presente in abbondanza nei tessuti umani.

La capacità di assorbire energia è influenzata dal numero di protoni nel nucleo degli elementi in questione: solo gli atomi con un numero dispari di protoni risultano eccitabili.

Definiamo spin intrinseco il fenomeno quantistico che permette a un nucleo di interagire con un campo magnetico esterno. Il nucleo può essere visto come una sfera che ruota intorno al proprio asse; i valori assunti dallo spin dipendono dal numero di protoni e neutroni presenti nel nucleo.

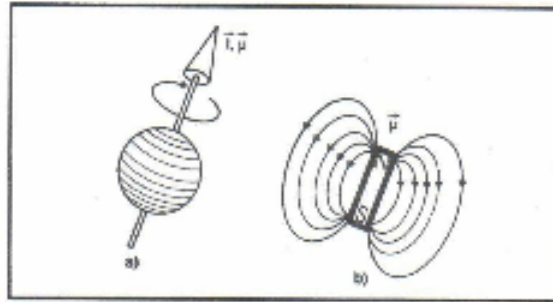


Figura 13 - Rappresentazione grafica di un nucleo atomico visto come palla dotato di momento angolare  $I$  e momento magnetico  $\mu$  (a) o come dipolo magnetico (b)

Il protone come le altre particelle atomiche è dotato di una carica elettrica, possiamo quindi associare il protone a un dipolo magnetico: una sfera carica elettricamente e in rotazione attorno al proprio asse. Il dipolo è quindi caratterizzato da un momento angolare  $\mu$  il quale tramite il rapporto giromagnetico è legato al momento magnetico.

In assenza di un campo magnetico esterno i dipoli saranno orientati casualmente nello spazio. Al contrario, se si applica un campo magnetico statico esterno  $B_0$ , i dipoli magnetici dei protoni tenderanno ad allinearsi lungo la direzione di tal campo assumendo verso parallelo o antiparallelo al campo stesso.

È possibile definire con  $T_1$  il tempo con il quale i protoni si orientano rispetto al campo magnetico esterno (tempo di rilassamento longitudinale o tempo di rilassamento spin-reticolo).

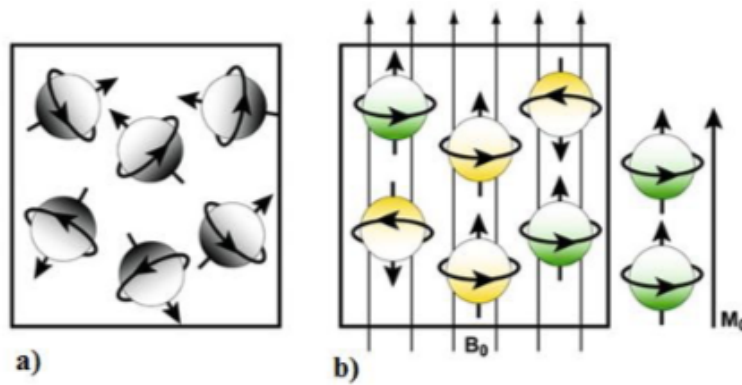


Figura 14 - Direzione spin in assenza di campo magnetico esterno (a)  
e in presenza (b)

Quando un tessuto viene immerso in un campo magnetico esterno, questo cercherà di raggiungere l'equilibrio magnetico, corrispondente al passaggio dei protoni a livelli energetici inferiori.

Quando si effettua un esame fMRI un nuovo campo magnetico perpendicolare al campo magnetico originale perturba l'allineamento degli assi rotazionali. Questo nuovo campo presenta frequenze comprese tra i 100 kHz e i 300 kHz con una radio frequenza RF pari alla frequenza di rotazione. Quando gli impulsi a RF vengono interrotti i nuclei tendono a tornare alla loro condizione iniziale. Durante questo processo si ha la liberazione di energia sotto forma di onde radio dalla durata temporale pari a T1. Il rilassamento longitudinale, assieme alla liberazione di energia, produce dei segnali MR misurabili; è possibile quindi definire un tempo di rilassamento trasversale T2 che dipenderà dal tipo di tessuto che circonda i protoni. La disomogeneità del campo magnetico produce una desincronizzazione accelerata dei protoni: ciò fa sì che la per la maggior parte dei segnali in risonanza il decadimento del segnale è pari a T2\*.

Come avviene nella PET, anche nella fMRI viene utilizzato un marcatore endogeno: l'emoglobina. In base al legame con l'ossigeno, l'emoglobina mostra diverse proprietà magnetiche e differenti risposte al campo magnetico esterno.

In presenza di un'aumento di attività cerebrale si ha una maggior richiesta di energie da parte dei neuroni, con conseguente necessità di maggior ossigeno e glucosio. Un aumento dell'attività elettrica neurale si traduce allora con un aumento focalizzato del flusso sanguigno.

Quando si è in uno stato inattivo, a flusso normale, i neuroni prelevano una quantità di ossigeno dall'ossiemoglobina trasformandola in deossiemoglobina. Nel caso di aumento di flusso, aumenta la quantità di ossiemoglobina, determinando un diverso rapporto fra deossiemoglobina e ossiemoglobina. In prossimità delle aree attivate da attività cerebrale l'ossiemoglobina espelle deossiemoglobina contribuendo così alla variazione del rapporto.

L'espulsione avviene in quanto l'ossiemoglobina presenta delle proprietà magnetiche differenti rispetto alla deossiemoglobina. In particolare, la prima è diamagnetica, ovvero presenta elettroni spaiati con un momento magnetico non nullo; viceversa la deossiemoglobina è paramagnetica, cioè possiede elettroni con momento magnetico nullo che non sono liberi di muoversi.

Il sangue deossigenato risulta per questo motivo caratterizzato da una suscettività magnetica maggiore del 20% rispetto a quella del sangue ossigenato.

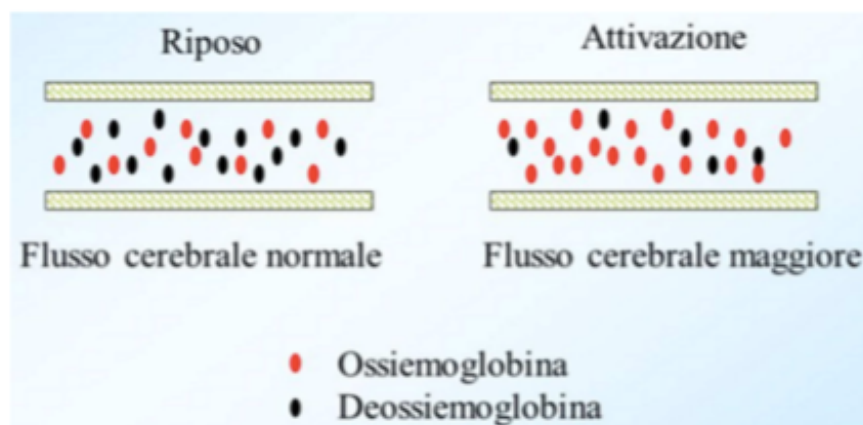


Figura 15 - Rappresentazione dell'ossiemoglobina e della deossiemoglobina nella fase di riposo e in quella di attivazione

Il fenomeno di variazione del segnale RM in funzione del livello di ossigeno presente nel sangue è definito dal blood oxygenation level dependent, BOLD.

L'andamento del segnale BOLD è estremamente correlato ai fenomeni metabolici coinvolti nell'attivazione neuronale: all'iniziale caduta di segnale (initial dip) dovuta a un iniziale aumento di concentrazione di deossiemoglobina segue un aumento del segnale (picco raggiunto nei 5 secondi seguenti lo stimolo) causato dall'aumento del flusso sanguigno dato da uno stimolo sensoriale, cognitivo o mo-

torio, nella zona coinvolta che induce una diminuzione del rapporto deossiemoglobina/ossiemoglobina. Se l'attività neurale rimane nel tempo, allora il valore di picco viene mantenuto e si forma il plateau. Dopo il picco del segnale, il metabolismo dei neuroni attivi causa un continuo consumo di ossigeno che provoca un aumento di concentrazione di deossiemoglobina che porta a una riduzione del segnale fino al raggiungimento di un minimo al di sotto della baseline chiamato undershoot. Una volta raggiunto il minimo il segnale riprende ad aumentare fino a stabilizzarsi a livello basale.

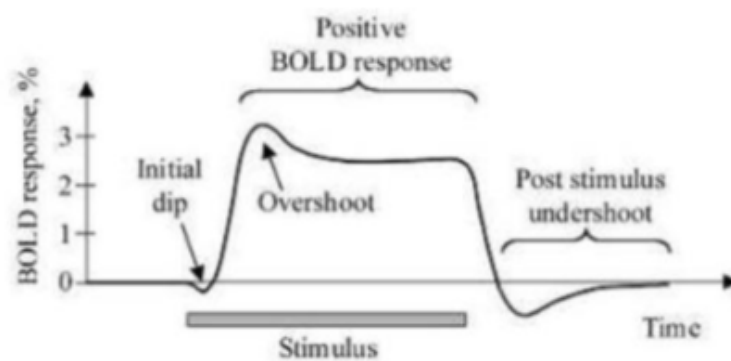


Figura 16 - Andamento della risposta BOLD ad uno stimolo

Sono quindi le variazioni emodinamiche prodotte dall'attivazione corticale a generare alterazione del segnale nella fMRI. Dalla generazione di un'immagine fMRI, la cui intensità dipende dal parametro  $T2^*$ , si possono ricavare mappe spaziali indicatrici del livello di ossigeno del sangue che ci indica a sua volta l'attivazione delle aree cerebrali.

Dunque, l'analisi fMRI permette di identificare le aree cerebrali attivate in seguito a uno stimolo, sfruttando le proprietà magnetiche dell'emoglobina.

### 2.4.2 Ruolo della fMRI nell'epilessia

La risonanza magnetica funzionale è come abbiamo visto una tecnica non invasiva di imaging biomedico che fornisce una mappa delle aree cerebrali funzionali.<sup>[12]</sup> L'informazione fornita indica quindi se all'interno o nelle vicinanze della lesione epilettogena persiste un'attività funzionale al fine di eseguire una valutazione prechirurgica.

L'immagine funzionale viene acquisita per stadi: prima viene acquisita un'immagine strutturale pesata T1 a elevata risoluzione; successivamente vengono acquisite delle immagini funzionali pesate T2\* che vengono sovrapposte alle immagine acquisite precedentemente.

La fMRI presenta dei limiti derivanti dalle fonti di artefatto o dai processi fisiologici. Ad esempio, il movimento indesiderato, che può essere anche derivare dalla respirazione, può portare ad artefatti da movimento con conseguenti risultati falsi negativi o falsi positivi. Un altro esempio di artefatto che può insorgere nella interpretazione dei dati deriva dal fatto che il segnale BOLD proviene sia da vene drenanti sia dal microcircolo dell'area cerebrale attivata. È importante sapere qual è il segnale di attivazione perché il segnale BOLD è indicativo dell'aumento della attività neuronale locale solo se proveniente dall'area cerebrale attivata.

# CAPITOLO 3: Dispositivi a sostegno

## 3.1 Introduzione

L'epilessia, come esposto nel capitolo 1, è uno dei disturbi neurologici più diffusi che colpisce circa 40-70 adulti ogni 100 000 per anno<sup>[13]</sup> e 41-187 bambini ogni 100 000 per anno<sup>[14]</sup>. Nonostante le ottime cure farmaceutiche esistenti, circa il 20-30% dei malati di epilessia continua ad avere almeno una crisi al mese mentre il 12% ha crisi epilettiche ogni settimana e l'8% ogni giorno.

Attualmente il monitoraggio di una crisi epilettica è affidato al malato e ai familiari i quali potrebbero avere difficoltà nell'identificare una crisi, il livello di consapevolezza durante l'evento e i dettagli in seguito alla crisi stessa.

Dispositivi in grado di rilevare la crisi forniscono una più accurata quantificazione permettendo ai medici di personalizzare le cure per ogni paziente. Inoltre, i dispositivi di rilevazione delle crisi possono segnalare una eventuale crisi in corso o in arrivo migliorando così la qualità della vita del paziente e della sua famiglia.

Le principali tecniche con le quali si può rilevare una crisi sono:

- Elettroencefalogramma (EEG)
- EEG intracranico
- Elettromiografia di superficie (sEMG)
- Attività elettrodermica (EDA)
- Elettrocardiografia (ECG)
- Accelerometria (ACM)
- Sistemi di rilevamento video
- Sensori di materasso
- Cani in stato di allerta
- Sistemi di consulenza impiantati
- Sensori di saturazione di ossigeno cerebrale
- Spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS)
- Temperatura della pelle
- Monitor respiratorio

La conoscenza delle principali caratteristiche cliniche delle convulsioni è un passo fondamentale nel processo di selezione del migliore dispositivo di rilevamento delle crisi per il paziente.

I componenti principali che possono essere valutati sono i segnali di movimento e quelli fisiologici.

Tipici segnali di movimento sono il movimento di specifiche parti del corpo (es. gli arti) coinvolti in una crisi generalizzata tonica-clonica o la deviazione della testa o degli occhi, questi movimenti possono essere rilevati mediante accelerometri, sEMG, monitoraggio video, elettro-oculogramma o cani da convulsioni.

Tipici segnali fisiologici possono essere la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria, la sudorazione e la temperatura; questi segnali possono essere rilevati tramite elettrocardiogramma, attività elettrodermica, temperatura misurata tramite un braccialetto e variazioni della frequenza respiratoria individuate tramite una banda toracica.

Il sensore ideale di rilevazione delle crisi dovrebbe essere in grado di rilevare simultaneamente il movimento delle parti del corpo e le variazioni dei segnali fisiologici simultaneamente. Il sistema inoltre potrebbe risultare più efficiente se fosse in grado di interagire con il malato in maniera attiva in modo da consentire di verificare la consapevolezza dell'utente in ogni istante.

Di seguito verranno analizzati alcuni sensori attualmente in commercio.

## 3.2 Analisi dei principali sensori per rilevamento delle crisi

### 3.2.1 Elettroencefalogramma (EEG)

L'analisi tramite Video-EEG è considerato il gold-standard per la diagnosi delle crisi epilettiche. Diversi gruppi di ricerca hanno sviluppato algoritmi per la rilevazione automatica di una crisi sulla base dei dati rilevati tramite EEG, molti dei quali vengono testati con dati provenienti dal database europeo dell'epilessia <sup>[15]</sup>.

Prima di sviluppare un'algoritmo, i ricercatori devono individuare e differenziare il periodo pre-finale dal periodo ictale. Poiché è il periodo pre-finale a definire una



crisi per uno specifico paziente, l'algoritmo richiede una fase di "allenamento" per il singolo paziente. Con questo approccio è possibile rilevare le crisi convulsive con e senza perdita di coscienza, crisi secondarie generalizzate e crisi di assenza<sup>[16]</sup>.

I pazienti devono indossare sullo scalpo degli elettrodi e rimanere attaccati alle apparecchiature EEG durante l'intero monitoraggio cercando di non muoversi per evitare la formazione di artefatti.

Attualmente i principali EEG sono quelli a uso ambulatoriale ma diversi ricercatori stanno lavorando allo sviluppo di EEG con modalità wireless con pochi elettrodi in modo da consentirne al paziente l'indossabilità al di fuori dell'ambulatorio e la possibilità di classificare la crisi utilizzando tecniche di machine learning.

#### 3.2.1.1 Emotiv EPOC®

L'Emotiv EPOC è un sistema wireless low cost, dal costo di circa 799\$, inizialmente progettato per il gaming ma sempre più usato in ambito medico per effettuare EEG a lungo termine.

Esso è costituito da 14 elettrodi, sensori di movimento e da una batteria che ne permette l'utilizzo per 12 ore consecutive tale da garantirne l'indossabilità per un'intera giornata<sup>[17]</sup>.

Ogni elettrodo richiede l'utilizzo di una soluzione salina sui feltrini per facilitare la conduzione del segnale. I segnali rilevati vengono poi trasmessi wireless, con protocollo proprietario 2.4 GHz, a un ricevitore USB e registrati tramite un software anch'esso proprietario.

Attualmente il dispositivo dispone di tre algoritmi di rilevazione:

- a. Performance Metrics, che permette di misurare sei diversi stati cognitivi in tempo reale: eccitazione, interesse, stress, engagement o noia, attenzione e meditazione.
- b. Comandi mentali, basati su metodi unici ed estremamente efficienti. EMOTIV ha sviluppato un sistema che consente di allenare il sistema a riconoscere modelli di pensiero per ottenere i risultati desiderati.

- c. Espressioni facciali, gli artefatti muscolari che normalmente in un tracciato EEG vengono scartati ora vengono deviati e classificati per mappare l'attivazione in diversi gruppi muscolari ed eventi di movimento oculare.



Figura 17 - Emotiv EPOC

L'università di Shandong ha effettuato uno studio sulla validazione dell'utilizzo del sistema EPOC come sistema per la rilevazione a lungo termine di crisi epilettiche. In particolare l'EPOC è stato affiancato a uno smartphone, applicato sull'avambraccio, con lo scopo di misurare la frequenza di movimento del corpo. Quando lo smartphone rileva una frequenza minore di 2-5 Hz, allora il paziente si trova in una fase di crisi e il sistema EPOC viene attivato per una durata di 10 minuti. Al termine di questo tempo l'EPOC si spegne e inviava un feedback allo smartphone il quale tornava alla modalità sensore.

I dati raccolti sono stati poi elaborati con un algoritmo K-means clustering al fine di analizzare i segnali raccolti. Lo studio ha dimostrato che il sistema EPOC - smartphone ha permesso una corretta rilevazione della crisi con un'accuratezza del 97,6% permettendo quindi al medico di effettuare una migliore diagnostica; al contempo lo studio ha esposto alcuni problemi di questo dispositivo, come la sua scarsa flessibilità nella regolazione in quanto costruito con materiale rigido e poco flessibile che determina una difficoltosa indossabilità<sup>[18]</sup>.

### 3.2.2 Elettromiografia di superficie (sEMG)

La maggior parte delle crisi epilettiche ha una componente motoria. Per questo motivo dall'analisi dell'attività muscolare con l'elettromiografia di superficie è possibile rilevare quando una crisi è in corso (attività EMG nella banda di frequenza superiore a 100-150 Hz). In particolare essendoci un irrigidimento tonale è possibile effettuare il rilevamento precoce di una crisi generalizzata tonica-clonica.

Per effettuare un'analisi sEMG si è soliti posizionare l'elettrodo sui muscoli deltoidei o del tibiale, di questi si preferisce però il primo perché presenta una sensibilità maggiore, una latenza media -tempo dall'inizio della crisi al suo rilevamento - di 13,7 secondi e un FDR (False Discover Rate) di un solo allarme per 24 ore di analisi<sup>[19]</sup>.

Un recente studio ha dimostrato come il posizionamento degli elettrodi sui bicipiti e tricipiti permette la rilevazione del 95% di una crisi generalizzata tonica-clonica ma nessuna altra tipologia.

Svantaggi di questa tipologia di sensori comprendono sensazioni di fastidio quando questi risultano fortemente fissati sulla pelle e il rischio di un accidentale distacco.

#### 3.2.2.1 The SPEAC System®

SPEACE® System è un sistema portatile progettato per monitorare e analizzare i segnali elettromiografici di superficie che possono essere associati a crisi generalizzate tonico-cloniche e fornire un allarme per avvisare il familiare. Il sistema inoltre fornisce un monitoraggio aggiuntivo durante i periodi di riposo. È stato uno dei primi sistemi di monitoraggio delle crisi non EEG, basato sulla rilevazione di segnali fisiologici approvato FDA (Food and Drug Administration).

Il dispositivo, una volta posizionato sopra il muscolo bicipite, che funziona da amplificatore, rileva e monitora continuamente i segnali sEMG che riflettono l'attività nelle cortecce motorie del cervello. Il monitor SEMG richiede 1000 campioni al secondo, i quali vengono analizzati in tempo reale tramite l'algoritmo diagnostico Brain Sentinel's SparkSense™, allo scopo di rintracciare l'attività dei muscoli tonico-clonici che sono indicativi di un attacco di GTC. Una volta regis-

trati, i dati vengono inviati e archiviati in modo sicuro da Brain Sentinel. Alla fine di un periodo di monitoraggio, il medico potrà ricevere una relazione riassuntiva per aiutare nella diagnosi e nelle decisioni cliniche sul paziente.

Il sistema utilizza una rilevazione sEMG perché durante la fase tonica della crisi tonica-clonica generalizzata i muscoli sono posti a contrazione. Questo movimento può essere così sottile che un accelerometro o altri sensori di movimento non sarebbero in grado di rilevare che si sta verificando una crisi.

Diversi studi dimostrano che il sistema presenta una sensibilità del 93.8% con una latenza media di 9 secondi e un FDR di 0.02 per ora<sup>[20]</sup>.



Figura 18 - SPEAC® System

### 3.2.3 Attività elettrodermale (EDA)

In generale la regolazione degli stati fisiologici di eccitazione è raggiunta da un equilibrio di attività all'interno delle suddivisioni simpatiche e parasimpatiche del sistema nervoso autonomo. Mentre il sistema nervoso parasimpatico promuove il restauro e la conservazione dell'energia fisica, il sistema nervoso simpatico stimola l'aumento della produzione metabolica quando il corpo si trova ad affrontare sfide esterne. Come conseguenza, ad una maggior attivazione simpatica si avrà un aumento della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e della sudorazione.

In particolare il sudore è un elettrolita debole e un buon conduttore che permette l'amplificazione di una corrente applicata. Cambiamenti nella conduttanza della pelle in superficie, indicati come attività elettrodermica (EDA), riflettono l'attività all'interno del sistema simpatico del sistema nervoso centrale e forniscono una misura delicata e sicura di valutazione delle alterazioni nell'eccitazione simpatica

associate a emozioni, cognizione e attenzione<sup>[21]</sup>. Lo stress, invece, è generalmente definito come una rottura dell'equilibrio autonomo che coinvolge uno stato di alta attivazione simpatica.

Nonostante i miglioramenti nelle attrezzature di misurazione dalla scoperta dei fenomeni elettrodermici a oggi, gran parte della ricerca di questo settore è limitata a misurazioni osservative su brevi periodi di tempo in ambienti clinici o laboratoriali.

Clinicamente, i sensori EDA indossabili possono essere utilizzati in dermatologia, psicopatologia e neurologia per scopi di diagnosi e di valutazione della terapia. Le potenziali applicazioni cliniche includono lo screening per fibrosi cistica, classificazione delle malattie depressive, la predizione del risultato funzionale nella schizofrenia, la discriminazione tra pazienti sani e psicotici, la diagnosi precoce di neuropatia diabetica, l'epilessia e convulsioni psicopatiche non epilettiche.

Considerando il campo dell'epilessia, in un primo studio condotto su 7 pazienti l'EDA è risultata significativamente elevata immediatamente dopo l'insorgenza di una crisi epilettica. In particolare il cambiamento nell'EDA è stato più elevato e rimaneva tale per un periodo più lungo a seguito di un attacco tonico-clonico primario (GTCS) rispetto a una crisi focale<sup>[22]</sup>. In un secondo studio che includeva 11 pazienti, il 100% delle GTCS ha avuto un aumento maggiore di 2 deviazioni standard in EDA con una latenza mediana di 33s. Ulteriori studi condotti su pazienti adulti e pediatrici hanno, inoltre, dimostrato una forte correlazione tra la durata della soppressione EEG post-generalizzata e il grado di risposta EDA.

Questa metodologia non è esente da svantaggi come l'inclusione nella registrazione EDA degli artefatti da movimento e la pressione esercitata dal dispositivo che potrebbe risultare scomoda o fastidiosa, anche se generalmente il dispositivo trova applicazione nel lato ventrale dell'avambraccio distale risultando tollerabile.

#### 3.2.3.1 Empatica Embrace

Embrace è un dispositivo medico, approvato dalla FDA e EMA, indossabile al polso, per la gestione dell'epilessia che, grazie al machine learning e un algoritmo proprietario, riesce ad identificare le convulsioni e avvisare i famigliari del paziente.

L'algoritmo è stato allenato utilizzando i dati dell'EMU (Epilepsy Monitoring Units) riguardanti crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche. Il sistema ha presentato una sensibilità compresa tra il 92% e il 100% con un FDR compreso tra lo 0.48 e 2.02 per giorno.

Il Device fornisce inoltre un'analisi del sonno, del riposo e dell'attività fisica.

Il dispositivo è fornito di diversi sensori tra i quali:

1. Sensore EDA: misura continuamente i cambiamenti di alcune proprietà elettriche della pelle derivanti dalla secrezione di sudore e dall'attività della ghiandola sudoripare. L'EDA viene attivata dalle regioni profonde del cervello coinvolte nelle emozioni come paura, ansia ed eccitazione. Pertanto, l'EDA è fortemente attivata durante diversi tipi di convulsioni.
2. Accelerometro: rileva il movimento e l'orientamento.
3. Giroscopio: misura la rotazione e il momento angolare.
4. Sensore di temperatura periferico: misura la temperatura superficiale della pelle.



Figura 19 - Empatica Embrace

Al fine di utilizzare il dispositivo Embrace si ha la necessità di avere uno smartphone o un tablet compatibile con una connessione Bluetooth Low Energy e una connessione a internet, le applicazioni Empatica Alert e Mate ed infine un abbonamento Active Embrace.

Embrace raccoglie i dati fisiologici utilizzando i sensori posti sul fondo del dispositivo trasmettendoli tramite Bluetooth allo smartphone abbinato. Quest'ultimo deve essere al massimo distante 10 metri dal dispositivo.

Usando internet, l'app Alert invierà un messaggio e chiamerà il familiare prescelto in modo che quando la crisi viene rilevata egli possa intervenire.

I dati raccolti vengono poi salvati sui server di Empatica permettendo quindi una successiva visione attraverso l'app Mate.

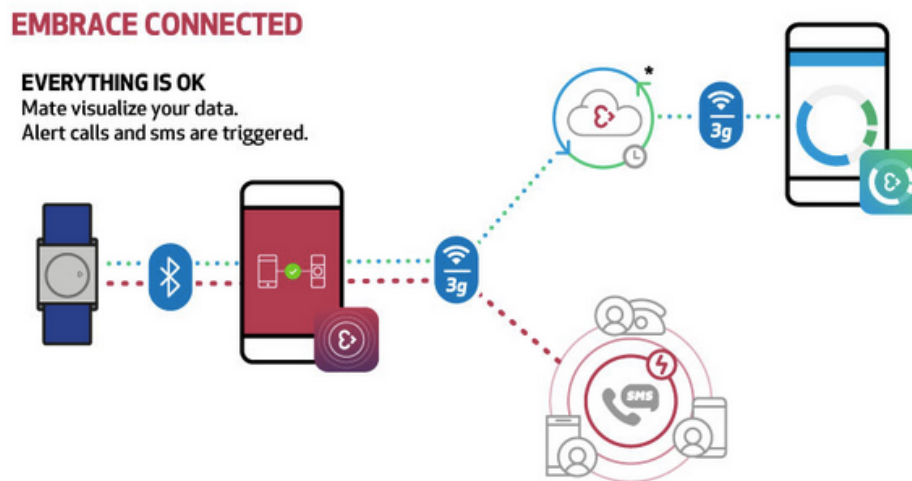


Figura 20 - Flow funzionamento di Embrace

Il dispositivo Embrace è stato utilizzato in diversi studi i cui risultati sono stati illustrati al 1° Congresso Internazionale sui dispositivi sanitari mobili e il rilevamento dei sequestri nell'epilessia di Copenaghen e al 32° Congresso internazionale sull'epilessia.

Al primo congresso Empatica ha presentato uno studio condotto su paziente affetto da crisi generalizza clonica-tonica i quali sono stati monitorati per un anno tramite l'Embrace con una sensibilità dell'algoritmo del 98%. I risultati hanno dimostrato che sono state rilevate 45 delle 46 convulsioni con un numero di falsi allarmi pari a 0.14 al giorno<sup>[23]</sup>.

Al secondo congresso, Empatica ha presentato un altro studio in cui 27 pazienti sono stati monitorati per 95 giorni, durante i quali hanno subito un totale di 111 crisi. Con una sensibilità dell'89%, l'algoritmo ha rilevato 99 crisi con un numero di falsi allarmi pari a 0.58 al giorno. Quando la sensibilità dell'algoritmo è stata aumentata al 93% sono stati rilevati 103 attacchi mantenendo lo stesso numero di falsi allarmi<sup>[24]</sup>.

### 3.2.4 Elettrocardiogramma (EGC)

I cambiamenti cardiovascolari sono relativamente facili da misurare e nei pazienti affetti da epilessia sono particolarmente rilevanti in quanto possono essere collegati alle cause di morte.

L'elettrocardiogramma può essere registrato da un singolo canale e il suo rapporto segnale/rumore risulta superiore a quello che si ottiene tramite EEG.

Diversi studi effettuati sulla caratterizzazione delle variazioni della frequenza cardiaca hanno associato a questi cambiamenti l'aumento della attività motoria, del rilascio di catecolamine, degli spostamenti simpatici e parasimpatici, dall'attivazione delle strutture limbiche, dall'aumento del tiro neuronale o da una combinazione di questi fattori e alcuni, a oggi, sconosciuti. Un altro aspetto che deve essere preso in considerazione quando si analizza la frequenza cardiaca è che questa dipende anche dallo stato di vigilanza, dal quale i sensori che utilizzano la frequenza cardiaca per rilevare le convulsioni potrebbero essere influenzati.

L'elettrocardiogramma può essere utilizzato per rilevare crisi focali, convulsioni secondarie generalizzate e crisi generiche tonico-cloniche.

In un ampio studio, il 73% delle crisi focali è corrisposto a un aumento della frequenza cardiaca che nel 23% ha preceduto l'insorgenza del segnale EEG<sup>[25]</sup>.

Un ulteriore studio ha rilevato che la frequenza cardiaca aumenta dal periodo pre-rettale a quello ictale nel 74% dei pazienti e risulta più alta nelle crisi convulsive con generalizzazione secondaria rispetto a crisi parziali complesse<sup>[26]</sup>.

La sensibilità degli algoritmi di rilevamento automatico, sui quali questi studi si basano, è stata del 90-98% nelle crisi epilettiche con variazioni della sequenza cardiaca con un valore predittivo positivo superiore al 50%. La latenza era compresa tra gli 0.8 e 10 minuti per tutti i tipi di crisi.

Alcuni svantaggi dell'utilizzare l'elettrocardiogramma come segnale di rilevamento delle crisi includono la bassa specificità dei cambiamenti nella frequenza cardiaca, la bassa stabilità degli elettrodi e il disagio nell'utilizzo a lungo termine.

#### 3.2.4.1 PulseGuard™

PulseGuard è un dispositivo progettato per aiutare le persone affette da epilessia la cui frequenza cardiaca scende o aumenta durante una crisi epilettica.



Il sistema PulseGuard è costituito da due componenti, il tablet PulseGuard (un iPad appositamente modificato) e un sensore che comunica via Bluetooth con esso.

Il sensore consente il monitoraggio del cuore e può essere posto comodamente al polso o alla caviglia e non interferisce con il sonno dell'utente.

Il sensore monitora costantemente la frequenza cardiaca dell'utente e invia i dati al tablet PulseGuard che si trova nella stessa stanza. La frequenza cardiaca viene rilevata accuratamente leggendo il flusso sanguigno attraverso i capillari sotto la pelle utilizzando dei LED e un cella elettro-ottica. Il tablet elabora questo flusso di dati costante e genera un avviso se la frequenza cardiaca dell'utente non rientra nei normali parametri che possono essere programmati. Il tablet PulseGuard memorizza tutti i dati che possono essere analizzati o inviati al medico.

Il dispositivo presenta una batteria che consente l'utilizzo per 9 ore.



Figura 21 - PulseGuard

### 3.2.5 Accelerometro (ACM)

L'accelerometro viene utilizzato per rilevare variazioni di velocità e direzione durante una crisi epilettica.

Il segnale viene, generalmente, registrato mediante un sensore di movimento/accelerometro a tre assi, un microprocessore e una piccola batteria ricaricabile<sup>[27]</sup>.

La sfida principale consiste nel differenziare le crisi dai movimenti quotidiani e ripetitivi. Per questo motivo alcuni sistemi presentano un pulsante di annullamento in modo da poter indicare che un movimento rilevato come indicatore di una

crisi epilettica non era in realtà tale, evitando così l'invio del falso allarme al familiare.

Dispositivi che utilizzano l'accelerometro sono in grado di rilevare le crisi focali con una minima componente motoria, le crisi generalizzate tonico-cloniche, le convulsioni secondarie generalizzate, le crisi miconiche, le crisi cliniche, toniche e ipermotorie.

Le convulsioni cloniche si presentano con uno schema a raffica che è stato identificato e discriminato dagli altri movimenti. Le convulsioni toniche, invece, sono a forma di blocco e, poiché la loro accelerazione è costante, risultano difficili da identificare rispetto ai movimenti quotidiani lenti.

In questi dispositivi la sensibilità varia tra il 16 e il 100% con un FDR di 0.2 al giorno<sup>[28]</sup>.

Le convulsioni vengono generalmente rilevate tra i 9 e i 60 secondi dopo l'insorgenza della crisi.

Alcuni svantaggi di questa tecnologia includono il fatto che il sistema sia limitato alle crisi che possiedono una componente motoria e che le convulsioni non vengono rilevate quando c'è un ostacolo al movimento libero degli arti. Allo stesso tempo questa modalità ha una buona sensibilità con elevati tassi di rilevamento nella notte e la maggior parte delle famiglie e pazienti hanno trovato i dispositivi facili da utilizzare.

### 3.2.5.1 Epi Care

Epi Care Free è un dispositivo simile ad un orologio costituito da un trasduttore di accelerazione a 3 assi, un microprocessore e una batteria ricaricabile con una durata di 24h. Il sensore misura l'accelerazione di qualsiasi movimento nel polso nelle direzioni x, y, z. Il dispositivo è dotato di una comunicazione radio bidirezionale verso un'unità di controllo portatile.

Epi Care Free per la rilevazione di una crisi generalizzata clonico-tonico, utilizza un algoritmo che si basa su precise misure di accelerazione del polso del paziente. La continua rilevazione permette di determinare se i movimenti risultino normali o superiori a determinati livelli; nel caso in cui essi risultino superiori viene attivato un segnale d'allarme.

Esiste un'ulteriore versione del dispositivo Epi Care, chiamato Epi Care Mobile. Questo ultimo consiste in un piccolo allarme portatile per l'epilessia costituito da un sensore come quello che vi è nel dispositivo Epi Care Free, che viene posizionato sul polso e collegato a un'applicazione su smartphone Android.

Il dispositivo assicura che nel momento di una crisi epilettica venga effettuata una chiamata di emergenza ai parenti, e vengano inoltre condivise tramite sms le coordinate GPS di dove si trova l'utente durante la crisi. Durante le chiamate di emergenza il telefono viene messo automaticamente in altoparlante in questo modo la persona che riceve la chiamata potrà ascoltare ciò che accade vicino all'utente e comunicare con la persona interessata o con qualcuno vicino a questi.



Figura 22 - Sensore Epi Care

Il rilevamento delle crisi risulta più accurato se si combinano più di una modalità, poiché i sistemi multimodali hanno mostrato una maggiore sensibilità e una riduzione della FDR.

Combinando di EDA e ACM si potrebbe migliorare il rilevamento di attacchi motori e quelli con coinvolgimento autonomo.

Combinando sEMG e ACM sono stati prodotti risultati migliori rispetto a ciascun segnale singolarmente ed è stato migliorato anche il rilevamento di convulsioni con coinvolgimento del sistema motorio e del sistema autonomo. Questa combinazione è stata proposta perché l'ACM sembra essere più sensibile nel rilevare la fase clinica e sEMG la fase tonica delle crisi. In uno studio su bambini con crisi tonico-cloniche, la combinazione di due ACM e due sensori sEMG ha raggiunto una sensibilità del 91% con una FDR di 0.5 e una latenza di 10.5 secondi.

I sensori ACM hanno dato i migliori risultati sul polso sinistro (mano non dominante) e sulla caviglia destra. L'uso di sEMG isolato ha prodotto una sensibilità

leggermente inferiore (82% vs 86%) rispetto all'ACM isolato, ma FDR e latenza sono risultate inferiori; l'uso del solo sEMG ha rilevato convulsioni di tipo tonico mentre ACM ha rilevato convulsioni sia di tipo tonico che cloniche.

La seguente tabella contiene una proposta di opzioni per i dispositivi di rilevamento per ciascun tipo di crisi.<sup>[29]</sup>

Seizure	First option	Second option	Third option	Fourth option
Tonic	sEMG	EDA	ACM	EKG
Clonic	ACM	sEMG	EDA	EEG
Myoclonic	ACM	sEMG	EDA	EEG
Atonic	EKG	EEG	Video	sEMG
Epileptic spasm	sEMG	ACM	EEG	Video
Hypermotor	ACM	sEMG	Video	EDA
Generalized Tonic-Clonic	sEMG	EDA	ACM	EKG
Focal dyscognitive seizure	EEG	EKG	EDA	NIRS
Autonomic	EDA	EKG	EEG	NIRS

<sup>a</sup>Subjective, non-evidence based.

EEG refers to automated EEG detection

*Legend:* ACM: accelerometry. EDA: electrodermal activity. EEG: electroencephalogram. EKG: Electrocardiogram. GTCS: Generalized tonic-clonic seizure. HR: Heart rate. NIRS: near infrared spectroscopy. sEMG: surface electromyogram.

Tabella 1 - Proposta di dispositivi di rilevamento delle crisi per ogni tipo di crisi

# Conclusioni

Esistono, a oggi, informazioni limitate su quale sia il dispositivo ottimale per la tipologia di crisi da rilevare. Se si dovesse, però, definire un device ideale per ciascun tipo di crisi, esso potrebbe essere una combinazione dei diversi sensori analizzati nell'ultimo capitolo.

Innanzitutto, il dispositivo dovrebbe essere sicuro e facile da usare per il personale medico, il paziente e i suoi familiari. È, inoltre, preferibile che sia wireless, di piccole dimensioni e leggero, così da risultare comodo anche durante il sonno. Nel caso in cui si utilizzino elettrodi, questi dovrebbero essere il più piccoli possibile, poiché una percentuale significativa di pazienti non è disposta a indossarli per un lungo periodo<sup>[30]</sup>. Il device deve, quindi, essere discreto, evitando cavi, luci e pulsanti. Un'altra proprietà importante è l'assenza di suoni quando il dispositivo è in funzione, in modo tale da non disturbare il paziente. Queste caratteristiche sono state confermate da un recente sondaggio che valuta i desideri dei pazienti affetti da epilessia<sup>[31]</sup>.

Per quanto riguarda le specifiche tecniche, il device dovrebbe essere in grado di elaborare i dati autonomamente, cioè senza che sia necessario trasmetterli a un dispositivo esterno per l'elaborazione. Questo consentirebbe una maggiore durata della batteria e ridurrebbe il ritardo fra la fine della rilevazione e l'attivazione dell'allarme. Di conseguenza si riuscirebbe ad avvisare più velocemente di un attacco imminente chi si prende cura del paziente, favorendo una corretta gestione e trattamento della crisi.

Infine, il device, dovrebbe contenere una memory card su cui vengono salvati i dati acquisti e tutte le informazioni cliniche (esami EEG, interventi, anamnesi patologica della famiglia, medicinali con dose e frequenza di assunzione). Queste informazioni consentirebbero un miglioramento non solo dell'algoritmo di rilevazione ma anche dell'analisi da parte del personale medico e, in ultima istanza, della cura.

# Bibliografia

- [1] Luck and Buzsáki et al., 2012
- [2] Robert S. Fisher, A practical clinical definition of epilepsy
- [3] Fondazione per la Ricerca sull'Epilessia e Sindromi Correlate. La classificazione delle crisi epilettiche
- [4] Greenfield, Geyer, Carney Reading. EEGs: A Practical Approach
- [5] Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessel T. M. Principi di neuroscienze, Milano, MI:CEA
- [6] Luigi Trojano. Neuropsicologia riabilitativa e neuroscienze applicate, Lezione 20, Università Suor Orsola Benincasa, Napoli.
- [7] Wendling et al. 2010
- [8] EEG: the complete pocket guide
- [9] Federico Carpi, Danilo De Rossi. Fenomeni bioelettrici, potenziali elettroencefalografici e potenziali evocati
- [10] Ismet Sarikaya. PET studies in epilepsy, AJNMMI
- [11] Lamberti Claudio. Principi di funzionamento risonanza magnetica funzionale
- [12] Anzellotti F., Onofri M. Nuovo manuale pratico per la diagnosi e la cura delle epilessie, Chieti (CH), gruppo editorial Opera

- [13] Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003;16(2)
- [14] Camfield P, Camfield C. Incidence. Prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord* 2015;17(2)
- [20] Sándor Beniczky, Isa Conradsen, Oliver Henning, Martin Fabricius, Peter Wolf. Automated real-time detection of tonic-clonic seizures using a wearable EMG device
- [21] H. D. Critchley. “Electrodermal responses: what happens in the brain,” *Neuroscientist*, vol. 8, pp. 132–142, Apr. 2002.
- [22] Poh MZ, Loddenkemper T, Swenson NC, Goyal S, Madsen JR, Picard RW. Continuous monitoring of electrodermal activity during epileptic seizures using a wearable sensor. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010
- [23] Regalia G., Caborni C., Migliorini M., Onorati F., Picard R. Real-time seizure detection performance with Embrace alert system: one-year real-life setting case study. *International Congress on Mobile health devices for seizure detection* 2017.
- [24] Caborni C., Migliorini M., Onorati F., Regalia G., Picard R. Tuning decision thresholds for active/rest periods significantly improves seizure detection algorithm performance: An evaluation using Embrace Smartwatch on outpatient settings. *32nd International Epilepsy Congress* 2017.
- [25] Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia* 2002;43(8):847–54.

[26] Nilsen KB, Haram M, Tangedal S, Sand T, Brodtkorb E. Is elevated pre-ictal heart rate associated with secondary generalization in partial epilepsy? *Seizure* 2010;19(5):291–5.

[27] Beniczky S, Polster T, Kjaer TW, Hjalgrim H. Detection of generalized tonic-clonic seizures by a wireless wrist accelerometer: a prospective, multicenter study. *Epilepsia* 2013;54(4):e58–61.

[28] A. Ulate-Campos , F. Coughlin, M. Gaínza-Lein, I. Sa´ nchez Ferna´ ndez, P.L. Pearl, T. Loddenkemper. Automated seizure detection systems and their effectiveness for each type of seizure.

[29] Lockman J, Fisher RS, Olson DM. Detection of seizure-like movements using a wrist accelerometer. *Epilepsy Behav* 2011;20(4):638–41.

[30] Schulze-Bonhage A, Sales F, Wagner K, Teotonio R, Carius A, Schelle A, et al.

[31] Hoppe C, Feldmann M, Blachut B, Surges R, Elger CE, Helmstaedter C. Novel techniques for automated seizure registration: patients’ wants and needs. *Epilepsy Behav* 2015;52(Pt A):1–7.





# Ringraziamenti

Allora è proprio vero che la laurea, prima o poi, la ricevono tutti.

Finalmente è giunto il mio momento, un pochino in ritardo rispetto alla mia tabella di marcia che mi ero fatto da brava persona meticolosa nel lontano 2014 quando decisi di iscrivermi a ingegneria con la convinzione che da grande avrei costruito protesi non sapendo ancora quanto la meccanica non sarebbe stata il mio forte al contrario dell'elettronica e della informatica tanto odiate alle superiori ma poi rivelatasi un amore in questi anni.

Tante cose da allora sono cambiate, in primis io, cresciuto e maturato come una mela, tante decisioni sono state prese e tante ancora saranno da prendere da oggi in avanti.

Prima di ringraziare le varie persone che mi hanno accompagnato in questo percorso vorrei spendere alcune parole per due medicine: l'OKI, grazie per avermi salvato dai più terribili mal di testa permettendomi in questo modo di studiare e L72, gocce miracolose che mi hanno calmato e tranquillizzato nel momento del bisogno.

Ma ora facciamo i seri: ringrazio in primo luogo il mio relatore, il professore Maurizio Lannocca e la mia co-relatrice Anna Lisa Mangia che nonostante i miei continui inceppi e rimandi, mi hanno supportato e incoraggiato a non demordere per arrivare alla fine di questo percorso.

Ringrazio i miei amici di Mantova, per avermi supportato in questi anni in tutti i miei scleri e per aver condiviso con me la felicità al raggiungimento di ogni piccolo traguardo. In particolare ringrazio ringrazio Gaia per essermi stata sempre vicina anche quando ci siamo trovati lontani e per tutto il supporto da lei datomi nel corso di questi ultimi anni.

Ringrazio la mia supporter, la mia personal coach come la definisco io - colei che ha creduto in me più che io stesso in questo ultimo periodo - Simona. Incontrata per caso in studentato ed entrata poco alla volta nella mia quotidianità. Tra battute e rotoli in questi anni mi ha sempre ascoltato, consigliato, incoraggiato ma soprattutto mi ha insegnato a mettermi in dubbio per aiutarmi a credere di più in me stesso ed essere quello che sono oggi.

Ringrazio Ilaria, la mia amica geniale. Prima collega di corso, poi coinquilina e ora amica fidata. Grazie per avermi coccolato e fatto sentire amato con cibo e parole in ogni mio momento, da quelli “no”, a quelli davanti allo schermo del pc alla scelta di quale serie TV iniziare insieme. Gli anni da coinquilini li conservo come i due anni più belli e spensierati, seppur intervallati con gli esami, che Cesena mi abbia regalato.

Ringrazio Yousra per essere stata mia fedele compagna di laboratorio, studio e sventura per alcuni esami. Ti ringrazio inoltre per avermi fatto conoscere un po' meglio la cultura araba, dal cibo all'affetto puro e semplice che mi hai sempre trasmesso.

Ringrazio Rosalia, l'amica pazza del “io non la sopporto più”, ti ringrazio per tutto l'affetto che mi ha dato in questi anni, per avermi viziato e fatto sentire sempre ben accolto.

Ringrazio Valentina senza la quale l'ultimo mio anno di fatiche sarebbe stato noioso e solitario. Grazie per tutto l'aiuto che mi hai dato.

Ringrazio le meravigliose persone che grazie all'esperienza alla Apple Developer Academy ho avuto l'occasione di conoscere e definire come la mia famiglia di Napoli che sono state partecipi dei miei ultimi sforzi per raggiungere questo traguardo. Dai mentor - Francesco, Stefania, Mara e Domenico - al mio team If Else Brothers per tutti gli splendidi momenti che mi hanno regalato e per la granita al limone. Ringrazio in particolare Giovanni, il “piccolo dell'Academy”, che mi ha accolto fin da subito come fossimo amici di lunga data e mi ha dato pieno supporto in ogni mia scelta universitaria e non; Diego, uno dei pochi “nordici” insieme a me, con cui ho costruito un ottimo rapporto di amicizia che mi ha insegnato che non è mai troppo tardi per mettersi in gioco. Un ringraziamento anche al gruppo “Se magna” per avermi nutrito e aiutato a pensare positivo quando dall'università arrivavano cattive notizie.

Ringrazio Francesca per avermi sempre incoraggiato a dare il meglio di me stesso e per l'aiuto datomi ogni qual volta ne avessi bisogno.

Ringrazio mio fratello Amin, una delle mie principali fonti di ispirazione dal vestire tutto nero a continuare a lavorare su me stesso, perché con impegno e costanza si possono raggiungere tutti gli obiettivi che ci si pone. Grazie per essermi

stato sempre vicino e per continuare a credere sempre in me spronandomi a non accontentarmi mai.

Ringrazio per ultimi ma non per importanza, ma perché come quando si vuole costruire qualcosa di duraturo si necessita di buone fondamenta, i miei genitori, che nonostante le mie continue cadute, perdita di motivazioni e continua ricerca del mio posto nel mondo, sono sempre stati lì pronti ad accogliermi ad ogni caduta e ad allungarmi una mano ogni qualvolta ho avuto il bisogno di aiuto per rialzarmi. Vi ringrazio per avermi insegnato ad essere prima di tutto una persona empatica, altruista e curiosa di scoprire cosa c'è oltre il proprio naso.



© Ibrahim Al Hazwani

Finito di stampare nel mese di luglio 2019